

19. Urethane mit dem Ringsystem der Lysergsäure und Isolysergsäure.

(13. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von F. Troxler.

(29. X. 46.)

In der letzten Mitteilung dieser Reihe wurde eine einfache Modifikation des *Curtius*'schen Abbaus der isomeren Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-azide beschrieben, die in einer einzigen Operation von den Azid-hydrochloriden zu den Aminen führt. Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit den bei der normalen Ausführungsweise des *Curtius*'schen Abbaus der Lysergsäure- und Isolysergsäure-azide als Zwischenprodukte auftretenden Urethanen. Diese liessen sich in guter Ausbeute durch Verkochen der Azide in Benzollösung und Zugabe des Alkohols zu den dabei gebildeten Isocyanaten herstellen.

Nachstehend beschreiben wir eine homologe Reihe von auf diese Weise gewonnenen Carbamidsäure-estern, die am Stickstoff mit dem 6-Methyl-ergolenyl-, bzw. 6-Methyl-isoergolenyl-Rest²⁾ substituiert sind, und die der allgemeinen Formel $R.NH.COO.R'$ entsprechen. R = 6-Methyl-ergolenyl-, bzw. 6-Methyl-isoergolenyl-Rest, R' = Methyl- bis Butyl-Rest. Solche Verbindungen, in denen die sedativ wirksame Urethan-Gruppierung mit dem physiologisch aktiven Ringsystem der Lysergsäure verknüpft ist, schienen uns von pharmakologischem Interesse zu sein.

In der Tabelle 1 sind einige charakteristische Eigenschaften der meist schön krystallisierenden Carbamidsäure-ester zusammengestellt.

Die Urethane mit dem Ringsystem der Lysergsäure und Isolysergsäure weisen noch einige typische Eigenschaften dieser Säuren auf. Sie sind gegenüber Lichteinwirkung und oxydativen Einflüssen sehr empfindlich, fluoreszieren im U.V.-Licht intensiv blau und geben die unveränderte *Keller*'sche Farbreaktion mit eisen(III)-chloridhaltigem Eisessig und konz. Schwefelsäure.

Dagegen unterscheiden sich die Urethane wesentlich von Lysergsäure, Isolysergsäure und den entsprechenden Mutterkornalkaloiden dadurch, dass sie sich nicht mehr isomerisieren lassen. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Carboxylgruppe der Lysergsäure am Isomerisierungsvorgang beteiligt ist, wie schon in der 12. Mitteilung vermerkt wurde. Auch beim Kochen mit Hydrazin, wobei die Lysergsäure- und Isolysergsäurederivate unter Racemisierung in Isolysergsäurehydrazid übergehen³⁾, blieben die Urethane unverändert.

¹⁾ 12. Mitteilung, *Helv.* **30**, 44 (1947).

²⁾ Zur Nomenclatur vgl. 12. Mitteilung.

³⁾ *A. Stoll* und *A. Hofmann*, *Z. physiol. Ch.* **250**, 7 (1937).

Tabelle 1.
Homologe Ester der (6-Methyl-ergolenyl-8)- und der (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure.

Verbindung	Smp. ¹⁾ (Zers.)	$[\alpha]_D^{20}$		(Chf)	Charakteristische Krystallisation
		(Py)			
(6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester $C_{17}H_{19}O_2N_3$	236—237 ⁰	+ 50 ⁰		+ 53 ⁰	aus Methanol beidseitig zugespitzte Prismen aus Chloroform 5-eckige Blättchen
(6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester $C_{18}H_{21}O_2N_3$	237—238 ⁰	+ 48 ⁰		+ 51 ⁰	aus Benzol 6- bis 8-eckige Blättchen
(6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-propylester $C_{19}H_{23}O_2N_3$	200—202 ⁰	+ 47 ⁰		+ 49,5 ⁰	aus Benzol 6-eckige Platten aus Alkohol uncharakteristische Blättchen
(6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-butylester $C_{20}H_{25}O_2N_3$	207—208 ⁰	+ 42 ⁰		+ 48 ⁰	aus Benzol feine Nadelchen aus Alkohol grosse 5- bis 8-eckige Platten
(6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester $C_{17}H_{19}O_2N_3$	180 ⁰	+ 346 ⁰		+ 348 ⁰	aus Alkohol Polyeder
(6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester $C_{18}H_{21}O_2N_3$	177 ⁰	+ 326 ⁰		+ 333 ⁰	aus Benzol und Alkohol lange nadelförmige, gerade abgeschnittene Prismen
(6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-propylester $C_{19}H_{23}O_2N_3$	—	+ 294 ⁰ ± 5 ⁰			amorph
(6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-butylester $C_{20}H_{25}O_2N_3$	—	+ 270 ⁰ ± 10 ⁰			amorph
¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.					

Experimenteller Teil.

1. Überführung von *d*-Lysergsäure-azid in den Carbamidsäure-methylester. (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester.

Das *d*-Lysergsäure-hydrazid wurde wie in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben in das Azid übergeführt.

1,14 g *d*-Lysergsäure-hydrazid (0,004 Mol) wurden bei 0° in 40 cm³ 0,1-n. HCl gelöst, 40 cm³ 0,1-n. NaNO₂ zugesetzt, und dann unter gutem Rühren innerhalb 3 Minuten 45 cm³ 0,1-n. HCl zugetropft. Gegen Ende der Säurezugabe begann die Krystallisation des Azid-hydrochlorids. Man liess 5 Minuten bei 0° zur Vervollständigung der Reaktion stehen. Das Hydrochlorid wurde nicht isoliert, sondern das Azid nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat in 400 cm³ Benzol aufgenommen.

Zur Überführung in das Isocyanat wurde die eine halbe Stunde über Natriumsulfat getrocknete Benzollösung rasch zum Sieden erhitzt, wobei Stickstoffentwicklung einsetzte, und 5 Minuten im offenen Gefäss verkocht. In die leichtgetrübte Lösung goss man 100 cm³ siedendes absolutes Methanol und kochte zur Vervollständigung der Urethanbildung weitere 5 Minuten. Als Rückstand der im Vakuum zur Trockne verdampften Lösung verblieben 0,90 g krystallisiertes Rohprodukt.

Zur Reinigung wurde das Urethan abwechselungsweise aus Methanol und Chloroform umkrystallisiert. Es wurden 0,55 g reiner (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester vom Schmelzpunkt 236—237° (unter Zers.) erhalten.

Die Verbindung löst sich in 80 Teilen siedendem Chloroform, woraus sie beim Erkalten der Lösung in Form 5-eckiger Blättchen auskrystallisiert. Aus 110 Teilen Benzol werden unregelmässige 5- bis 6-eckige Blättchen, und aus Methanol oder Äthanol, worin das Produkt leicht löslich ist, länglich 4-eckige, krystalllösungsmittelhaltige Platten erhalten.

Zur Analyse wurde die Verbindung 3 Stunden im Hochvakuum (0,0001 mm, 100—110°) getrocknet.

3,052; 3,202 mg Subst. gaben 7,663; 8,077 mg CO₂ und 1,705; 1,799 mg H₂O
3,170; 3,010 mg Subst. gaben 0,401; 0,382 cm³ N₂ (20°, 745 mm)

C₁₇H₁₉O₂N₃ Ber. C 68,65 H 6,44 N 14,14%
Gef. „ 68,48; 68,79 „ 6,25; 6,29 „ 14,45; 14,49%

$[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)
+ 53° (c = 0,2 in Chloroform).

2. Überführung von *d*-Isolysergsäure-azid in den Carbamidsäure-methylester. (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester.

Auch das *d*-Isolysergsäure-hydrazid wurde wie in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben in das Azid, und dieses genau gleich wie das Lysergsäure-azid in das Urethan übergeführt.

Aus 1,0 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid erhielt man 0,92 g Rohprodukt. Zur Reinigung wurde das Urethan mehrmals aus Methanol umkrystallisiert, in dem es heiss sehr leicht, kalt nur mässig löslich ist, und woraus zu Büscheln vereinigte, lange, krystalllösungsmittelhaltige Nadeln erhalten werden. Der (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester löst sich bei Siedehitze in 30 Teilen Benzol, 10 Teilen Chloroform oder 15 Teilen Alkohol. Aus dem letztgenannten Lösungsmittel wurden krystalllösungsmittelfreie Polyeder erhalten. Smp. 180° (Zers.).

Für die Elementaranalyse wurde das AlkoholkrySTALLISAT bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,050; 3,179 mg Subst. gaben 7,695; 8,049 mg CO₂ und 1,675; 1,763 mg H₂O
3,187 mg Subst. gaben 0,405 cm³ N₂ (20°, 749 mm)

C₁₇H₁₉O₂N₃ Ber. C 68,65 H 6,44 N 14,14%
Gef. „ 68,81; 69,05 „ 6,14; 6,21 „ 14,59%

$[\alpha]_D^{20} = +346^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)
+ 348° (c = 0,5 in Chloroform).

¹⁾ A. Hofmann, Helv. 30, 44 (1947).

Aus den methylalkoholischen Mutterlaugen des rohen Urethans wurde eine geringe Menge (0,12 g) einer in Chloroform schwerlöslichen Verbindung isoliert, die nach Umkrystallisation aus Methanol und Chloroform mit dem im Abschnitt 1. beschriebenen (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-methylester identisch war. Die Isomerisierung muss noch in Form des Hydrazids oder Azids stattgefunden haben, weil das Urethan nicht mehr umgelagert werden kann.

3. (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester.

Diese Verbindung wurde auf gleiche Weise und in der gleichen Ausbeute wie der Methylester aus *d*-Lysergsäure-azid erhalten.

Das Rohprodukt reinigte man durch Umkrystallisieren aus Benzol, woraus die reine Verbindung in 6- bis 8-eckigen Blättchen von Smp. 237—38° (Zers.) krystallisiert. Der (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester löst sich bei Siedehitze in 100 Teilen Benzol, 30 Teilen Chloroform oder 30 Teilen Alkohol.

Das Benzolkrystallisat verlor beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° 9,8% des Gewichtes.

3,084; 2,320 mg Subst. gaben 7,853; 5,920 mg CO₂ und 1,986; 1,440 mg H₂O
3,314; 2,965 mg Subst. gaben 0,394 (21°; 750 mm); 0,345 (20°; 750 mm) cm³ N₂

C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃	Ber. C 69,41	H 6,80	N 13,50%
	Gef. „ 69,45; 69,64	„ 7,21; 6,94	„ 13,62; 13,38%
	[α] _D ²⁰ = + 48° (c = 0,5 in Pyridin)		
	+ 51° (c = 0,5 in Chloroform).		

4. (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester.

Aus 0,70 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid wurden auf die beschriebene Weise 0,54 g rohes Urethan erhalten.

Bei der chromatographischen Reinigung liessen sich daraus 0,32 g reiner (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester neben 0,15 g der im Abschnitt 3. beschriebenen isomeren Verbindung isolieren. Als Adsorbens wurden 100 g Aluminiumoxyd und als Lösungsmittel Benzol verwendet. Das Hauptprodukt wanderte rascher durch die Säule.

Der (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester ist bei Siedehitze in 15 Teilen Benzol, oder weniger als 20 Teilen Alkohol löslich, und krystallisiert aus diesen Lösungsmitteln in Form nadelförmiger, gerade abgeschnittener Prismen, die bei 177° unter Zersetzung schmelzen.

Zur Analyse wurde das Benzolkrystallisat 4 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,185; 4,001 mg Subst. gaben 8,104; 10,236 mg CO₂ und 2,037; 2,589 mg H₂O
3,044; 3,755 mg Subst. gaben 0,365 (20°; 749 mm); 0,447 (21°; 749 mm) cm³ N₂

C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃	Ber. C 69,41	H 6,80	N 13,50%
	Gef. „ 69,39; 69,77	„ 7,16; 7,24	„ 13,77; 13,62%
	[α] _D ²⁰ = + 326° (c = 0,5 in Pyridin)		
	+ 333° (c = 0,5 in Chloroform).		

5. (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-propylester.

In entsprechender Weise wurde aus *d*-Isolysergsäure-hydrazid ein Gemisch von (6-Methyl-isoergolenyl-8)- und (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-propylester erhalten. Die erstgenannte Verbindung konnte aus keinem Lösungsmittel zur Krystallisation gebracht werden. Die spezifische Drehung des amorphen Produktes lag zwischen +289° und +299° (Pyridin). Auf eine weitere Charakterisierung der Verbindung wurde verzichtet.

Der (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-propylester krystallisiert am besten aus Benzol, worin er bei Siedehitze in 50—60 Teilen löslich ist, und woraus er in Form 6-eckiger krystalllösungsmittelhaltiger Blättchen erhalten wird. Smp. 200—202° (Zers.). Die Verbindung löst sich ferner in weniger als 10 Teilen heissem Alkohol und liefert aus diesem Lösungsmittel nur ein uncharakteristisches Krystallisat.

Zur Elementaranalyse wurde das Benzolkrystallinat bei 100—110° im Hochvakuum getrocknet und erlitt dabei einen Gewichtsverlust von 8,5%.

3,574; 2,316 mg Subst. gaben 9,23; 5,97 mg CO₂ und 2,32; 1,51 mg H₂O
3,145 mg Subst. gaben 0,368 cm³ N₂ (20°, 743 mm)

C₁₉H₂₃O₂N₃ Ber. C 70,11 H 7,13 N 12,92%
Gef. „ 70,48; 70,35 „ 7,26; 7,30 „ 13,33%

$[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)
+ 49,5° (c = 0,5 in Chloroform).

6. (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-butylester.

Auf gleiche Weise wurde aus 1,14 g *d*-Isolysergsäure-hydrazid ein Gemisch von 0,59 g (6-Methyl-isoergolenyl-8)-carbamidsäure-butylester und 0,27 g der isomeren Verbindung der Lysergsäure-Reihe erhalten. Der erstgenannte Ester konnte aus keinem Lösungsmittel zur Krystallisation gebracht werden. Seine spez. Drehung lag zwischen +262° und +280° (Pyridin).

Der (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-butylester krystallisiert dagegen sowohl aus Benzol, als auch besonders schön aus Alkohol in Form glänzender 5- bis 8-eckiger Blättchen. Smp. 207—208° (Zers.). Er löst sich bei Siedehitze in 50 Teilen Benzol, 20 Teilen Chloroform, 10 Teilen Aceton oder Alkohol.

Zur Elementaranalyse wurde das Alkoholkristallinat 1 ½ Stunden im Hochvakuum bei 100—110° getrocknet und erlitt dabei keinen Gewichtsverlust.

3,640; 3,798 mg Subst. gaben 9,45; 9,87 mg CO₂ und 2,39; 2,51 mg H₂O
3,387; 3,102 mg Subst. gaben 0,381; 0,346 cm³ N₂ (20°; 749 mm)

C₂₀H₂₅O₂N₃ Ber. C 70,75 H 7,43 N 12,39%
Gef. „ 70,85; 70,94 „ 7,35; 7,40 „ 12,92; 12,81%

$[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ (c = 0,5 in Pyridin)
+ 48° (c = 0,5 in Chloroform).

7. Isomerisierungsversuche an (6-Methyl-ergolenyl-8)-carbamidsäure-äthylester.

a) Mit alkoholischer Kalilauge. Da nach der für die Umlagerung der Lysergsäure- und Isolysergsäure-Derivate üblichen Vorschrift¹⁾ keine Isomerisierung eintrat, prüften wir noch die folgenden energischeren Bedingungen.

0,180 g Urethan ($[\alpha]_D = +51^\circ$ [CHCl₃]) wurden in 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst, 1 cm³ 4-n. 50-proz. alkoholische KOH zugegeben, und die Lösung 15 Stunden bei 50° gehalten.

Zur Isolierung der Base extrahierte man die zur Sirupkonsistenz eingedampfte Lösung mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroformlösung wurde der chromatographischen Adsorptionsanalyse an 20 g Aluminiumoxyd unterworfen. Bei der Entwicklung mit Benzol wurde eine einheitliche, im U. V.-Licht blau fluoreszierende Zone eluiert, aus der sich 0,163 g krystallisiertes Ausgangsmaterial zurückgewinnen liessen. $[\alpha]_D = +51^\circ$ (CHCl₃). Smp. 236—237°.

b) Mit Hydrazin²⁾. 90 mg Urethan ($[\alpha]_D = +51^\circ$ [CHCl₃]) wurden mit 1,5 cm³ Hydrazin 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten der Lösung krystallisierten 75 mg Ausgangsmaterial in grossen Blättern wieder aus. Smp. 236°. $[\alpha]_D = +49^\circ$ (CHCl₃). Die Mutterlauge wurde mit 1 cm³ Wasser versetzt und lieferte noch weitere 5 mg der gleichen Verbindung.

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
„Sandoz“ (Prof. Dr. A. Stoll), Basel.

¹⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 928, 1600 (1943).

²⁾ A. Stoll und A. Hofmann, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).